

## poly-L-arginineの家兎眼内への薬物吸収促進効果と安全性評価

○根本英一<sup>1</sup>、高橋宏和<sup>1</sup>、小林大介<sup>1, 2</sup>、上田秀雄<sup>1</sup>、森本雍憲<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>城西大・薬、<sup>2</sup>TTS技術研究所

【目的】結膜嚢に局所適用した薬物は、角膜および結膜／強膜を介して眼内に吸収される。一般に、角膜上皮や結膜上皮といった眼表面組織がバリアとなるため、親水性化合物の眼内への吸収は低く、吸収増大を目的とした促進剤の利用が検討されている。我々は以前の検討において、ポリカチオン性化合物であるpoly-L-arginine (PLA) がin vitro家兎摘出角膜および結膜を介した親水性化合物(pyridoxamine (PM) およびFITC-dextran (分子量4000、FD4))の透過を促進し、PLAが非侵襲的な薬物眼内送達を可能にすることを示した。そこで今回、家兎in vivoでのPLAの眼内薬物吸収に対する促進効果と安全性を評価した。

【方法】雄性日本白色種家兎(体重1.6~1.8kg)の左眼をPM (2.5mg/ml) またはFD4 (2.5mg/ml) のみを点眼するコントロール眼とし、右眼にPLA (5 mg/ml) を含有する種々化合物の溶液を点眼した。単回点眼試験では、点眼から10、30、および60分後に家兎を屠殺し、房水および硝子体を採取し化合物の濃度をHPLCにて測定した。また、30分毎に5回点眼を繰り返した反復点眼試験も行った。一方、安全性を評価するために、1日3回、5日間反復点眼を行った角膜stromaの肥厚を組織学的観察により測定し、さらに炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ )の発現をwestern blotにより検討した。安全性評価のためのpositive controlには、角膜炎を誘発することが知られているlipopolysaccharide (LPS) を用いた。

【結果・考察】単回点眼試験では、10、30、および60分後のPMおよびFD4の房水中濃度は、いずれの時間においてもコントロール群に比べPLA併用群で高く、また点眼30分後に濃度のピークが認められた。0分から60分までの濃度曲線下面積(AUC0-60)を台形法にて算出したところ、PLAの併用によりPMおよびFD4のAUC0-60はそれぞれ27.6および17.7倍増大した。反復点眼試験におけるPLAの併用時のPMおよびFD4の房水中濃度は、コントロールの31.1および13.3倍だった。一方、硝子体中へのPMおよびFD4の吸収は単回点眼試験では認められなかったが、反復点眼試験ではPLAはPMの硝子体中濃度を5.4倍増大させ、またコントロールで検出されなかったFD-4の濃度を14ng/mlまで増加させた。

眼組織障害性の指標となる角膜stromaの厚さは、炎症誘発物質であるLPSにより有意な肥厚が認められたのに対し、PLA適用眼ではリンゲル液のみを適用したコントロールと比べ有意な変化は認められなかった。さらに、LPS適用眼では角膜にTNF- $\alpha$ の発現が認められたが、PLAはTNF- $\alpha$ の発現を誘導しなかったことから、PLAは炎症や組織障害をほとんど引き起こさないものとの考えられた。

以上のことから、PLAは眼組織に対して障害性や炎症を引き起こすことなく、親水性薬物の眼内吸収を改善できる吸収促進剤として有用であると考えられる。